

⑨ 日本国特許庁 (JP)

⑩ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報 (A)

昭57—146720

⑤ Int. Cl.³
A 61 K 47/00
// A 61 K 9/02

識別記号

庁内整理番号
7057—4C
7057—4C

⑬ 公開 昭和57年(1982)9月10日

発明の数 1
審査請求 未請求

(全 5 頁)

⑭ 座薬基剤組成物

① 特 願 昭56—32562
② 出 願 昭56(1981)3月9日
③ 発 明 者 山下政統
尼崎市武庫之荘西2—53
④ 発 明 者 秋本新一
町田市金森1793—3

⑤ 発 明 者 門磨義仁
高槻市日吉台二番町2—19
⑥ 発 明 者 中村仁美
高槻市東上牧2—4—11
⑦ 出 願 人 日本油脂株式会社
東京都千代田区有楽町1丁目10
番1号
⑧ 代 理 人 弁理士 浅野豊司

明 細 書

1. 発明の名称

座薬基剤組成物

2. 特許請求の範囲

平均分子重2000～20000のポリエチレングリコール5～95重量%、炭素数6～22の脂肪酸トリグリセリド2～80重量%、一般式(1)で示される化合物あるいはその化合物の水酸基の一部または全部をエステル化した化合物8～80重量%からなることを特徴とする座薬基剤組成物。



ただし、Aは1～8個の活性水素を有する化合物の残基、a=5～200、n=2～4、m=1～8である。

3. 発明の詳細な説明

本発明は座薬基剤組成物に関する。

座薬は、経口薬に比べて消化液中の酸、アルカリ、消化酵素などによる薬効成分の分解が少なく、胃腸障害もなく、特に小児の場合容易に投

与できるという利点がある。また薬効成分を注射による全身投与を行なうと強い副作用が現われる場合、その薬効成分を座薬として患部のみで局所投与することにより副作用を軽減することができ、さらに注射による痛みもなくすることができ、筋肉への影響もなくすることができる。

現在、座薬基剤としては、ポリエチレングリコールとトリグリセリドの二種類が主に使用されている。

ポリエチレングリコールもトリグリセリドも優れた座薬基剤ではあるが、親水性の強いポリエチレングリコールを使用して座薬を作る場合は、ポリエチレングリコールに溶解もしくは均一に分散する極性の強い薬効成分に用途が限られていた。また、トリグリセリドの場合は逆に親油性が強いので、トリグリセリドに溶解もしくは均一に分散する極性の弱い薬効成分に限られていた。そしてポリエチレングリコールとトリグリセリドとは相溶性がないため両者を混合して使用できず、極性の強い薬効成分と極性の

弱い薬効成分を併用することは困難であつた。

また、トリグリセリドの場合は体温溶解によつて薬効成分を体内に吸収させるため、融点が体温近くになるように設定してあるので、高温には弱く、そのため型が崩れないように冷暗所に保存する必要があつた。また輸送中に融けてしまう等の問題があつた。

本発明者らは、これらの欠点を持たない座薬基剤を得るために鋭意研究の結果、後述する特定のアルキレンオキシド誘導体が座薬基剤として優れており、しかもポリエチレングリコールとトリグリセリドを均一に混合する能力を有することを見出し、これらの8成分を含む新しい座薬基剤を発明した。

本発明の座薬基剤組成物は平均分子量200～20000のポリエチレングリコール5～45重量%、炭素数6～22の脂肪酸のトリグリセリド2～80重量%、一般式(I)で示される化合物あるいはその化合物の水酸基の一部または全部をエステル化した化合物8～80重量%から

または全部をエステル化した化合物も使用することができる。

ここで1～8個の活性水素を有する化合物とはメチルアルコール、エチルアルコール、ブチルアルコール、オクチルアルコール、ラウリルアルコール、ミリスチルアルコール、セチルアルコール、ステアシルアルコール、オレイルアルコール、イソステアシルアルコール、ゲルベ法による二酸化アルコール、エチレングリコール、プロピレングリコール、ブチレングリコール、ヘキシレングリコール、ドデカンジオール、ヘキサデカンジオール、オクタデカンジオール、ネオペンチルグリコール、グリセリン、トリメチロールエタン、トリメチロールプロパン、1,8,5,ペンタントリオール、エリスリトール、ペンタエリスリトール、ジグリセリン、トリグリセリン、ポリグリセリン、ジベンタエリスリトール、ソルビトール、ソルビタン、ソルバイド、グルコース、フラクトース、マンノース、キシロース、メチルグルコシド、トレハロース、

なることを特徴とするものである。



ただし、Aは1～8個の活性水素を有する化合物の残基、 $a=5\sim200$ 、 $n=2\sim4$ 、 $m=1\sim8$ である。

本発明に用いるポリエチレングリコールは平均分子量200～20000のものである。

本発明に用いる炭素数6～22の脂肪酸のトリグリセリドとは、カプロン酸、カプリル酸、カプリン酸、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、アラキシン酸、ペヘニン酸等の合成トリグリセリドであり、これらの単独または混合物、あるいはその混合物のエステル交換油を用いる。更に、ヤシ油、カカオ脂などの他、硬化油脂も使用することができる。

本発明に用いる一般式(I)で示される化合物は、1～8個の活性水素を有する化合物に所定量のアルキレンオキシドを付加させた化合物である。また一般式(I)で示される化合物の水酸基の一部

シユークローズ、エチレンジアミン等があげられる。

アルキレンオキシドの付加量は、上記化合物の1官能基あたりエチレンオキシド、プロピレンオキシド、ブチレンオキシドが5～200エルの範囲である。アルキレンオキシドの付加量が上記範囲より少ないと、ポリエチレングリコールとトリグリセリドとを均一に混合する能力が不足し、また付加量が上記範囲より多過ぎると、この化合物の融点、粘度が著しく高くなり、小さな座薬を製造するには取扱いが困難となり不都合である。

一般式(I)で示される化合物の水酸基の一部または全部をエステル化するに要する脂肪酸は炭素数6～22の範囲の脂肪酸であり、カプロン酸、カプリル酸、カプリン酸、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、アラキシン酸、ペヘニン酸、2-エチルヘキサン酸、イソステアリン酸などがあげられる。

一般式(I)で示される化合物あるいはその化合

物の水酸基の一部または全部をエステル化した化合物は、ポリエチレングリコール、トリグリセリドと比較して薬効成分を溶解もしくは分散する力が強く、さらにポリエチレングリコールとトリグリセリドとを任意の割合で均一に混合できるという大きな特徴を持っている。一般式(1)の化合物またはそのエステル化合物は10～70℃の融点を持っており、配合するポリエチレングリコールとトリグリセリドを選択することにより任意の融点の座薬基剤組成とすることができ。

本発明の座薬基剤組成物は、上記ポリエチレングリコール、トリグリセリドおよび一般式(1)で示される化合物の8成分をそれぞれ特定の割合で均一に混合したものであり8成分のうちで、ポリエチレングリコールが95重量%、トリグリセリドが80重量%および一般式(1)で示される化合物80重量%を越えると8成分それぞれの欠点が現われてくるので好ましくなく、その混合効果が現われてこない。また一般式(1)で示

される化合物の量が8重量%以下であると、ポリエチレングリコールとトリグリセリドとが均一に混合されず分離するので好ましくない。

本発明の座薬基剤組成物は、親水性と親油性の両成分を含むので、極性の強い薬効成分および極性の弱い薬効成分のいずれにも適用可能であり、80～60℃の任意の融点のものが調整できるので利用範囲が広く、また座薬の成形性および経時安定性が非常に良好である。

本発明において、座薬組成物中に製造時の粘度低下、融点の調節、挿入時の潤滑性の向上、薬効成分の放出促進等の目的で水、プロピレングリコール、グリセリン、プロピレングリコール脂肪酸エステル、シヨ糖脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレン多価アルコール脂肪酸エステル、油溶性を示すポリオキシアルキレングリコール誘導体等を配合することも可能である。

以下に実施例を示し、さらに詳細に説明する。

%は重量%を示す。

実施例1～18、比較例1～8

表1に示す成分であるポリエチレングリコール、トリグリセリド及び前記一般式(1)で示される化合物を表2に示す割合にそれぞれを配合溶解して座薬基剤組成物を調製した。ついでそれぞれの座薬基剤組成物を後述する方法で相溶性テストを行なった。

(テスト方法および判定方法)

800mlビーカーに座薬基剤組成物100gをとり60℃に加熱し、均一になるまで攪拌する。組成物が均一になつたら攪拌を停止し、ビーカーを20℃まで冷却し座薬基剤組成物を固化させる。そして固化生成物を観察し以下に示す基準で判定する。

○；均一な状態で固化した組成物と認められたもの

×；二層以上に分離するかあるいは不均一な状態で固化した組成物と認められたもの

テストした組成物およびテスト結果を表2に

示す。

表2の結果より、一般式(1)で示される化合物を用いた本発明品は、すべて均一な状態を保つて固化し相溶性が良いことが認められた。

(座剤の経時安定性テスト)

表3に示す薬効成分5gと座薬基剤組成物75gとの混合組成物のそれぞれを70℃で溶解し、得られた溶解生成物を十分混合した後2.5g入り座剤用コンテナバックに充てんして座剤を得た。それぞれの座剤を5℃、20℃、35℃に2週間保存した場合、および5℃24時間と40℃24時間とを交互に2週間繰り返した場合、それぞれの座剤の経時安定性を鑑定し、測定の結果を次の基準で判定した。得られた結果を表3に示す。

○；製造直後の均一状態を維持したもの

×；薬効成分の結晶が成長し座剤にむらが出たもの

××；薬効成分の大部分が分離したもの

表3の結果より本発明品は、5～70℃の温

度範囲で常に均一な状態を保っており、経時安定性が良いことが認められた。

表 1

略 号	内 容	数 値
ポリエチレン	P-1 平 均	40.0
	P-2 均 分	100.0
	P-3 分 子	150.0
	P-4 子 数	300.0
	P-5 数 量	900.0
トリグリセリド	T-1 脂 肪	カブリン酸85、カブリン酸15
	T-2 酸 組	カブリン酸100
	T-3 成 分	ラウリン酸100
	T-4 組 成	ミリスチン酸100
	T-5 成 分	ラウリン酸54、ミリスチン酸22、パルミチン酸12、ステアリン酸12
※	T-6 (%)	ラウリン酸82、ミリスチン酸15、パルミチン酸10、ステアリン酸84
	O-1	$C_{18}H_{36}O_2(C_8H_{16}O)_2 \dots H_2$
	O-2	$P(C_{18}H_{36}O)_2H_2$
	O-3	$P(C_{18}H_{36}O)_2H_2$
	O-4	$Q(C_{18}H_{36}O)_2H_2$
	O-5	$P(C_{18}H_{36}O)_2H_2, (C_{18}H_{36}O)_2, COO, H_2$
	O-6	$Q(C_{18}H_{36}O)_2H_2, (C_{18}H_{36}O)_2, COO, H_2$
	O-7	$P(C_{18}H_{36}O)_2H_2, (C_{18}H_{36}O)_2, COO, H_2$
一 般 式 (II) の 化 合 物	O-8	$B(C_{18}H_{36}O)_2, H_2$
	D-1	グリセリンモノステアレート
	D-2	ソルビタンモノオレエート
	D-3	プロピレングリコール

(注)※：Pはペンタエリスリトール残基、Qはグリセリン残基、Sはソルビトール残基を示す。

表 2

		組 成 (重量%)				評 価	融 点 (°C)
		ポリエチレン グリコール	トリグリセリド	一般式(II)の 化合物	他の化 合物		
1	P-5 50 T-5 20 C-1 30					○	54
2	" 50 T-2 20 U-2 30					○	61
3	" 50 T-3 20 C-3 30					○	63
4	P-2 30 T-1 40 C-4 30					○	38
5	" 30 T-5 40 C-5 30					○	43
6	" 10 T-1 40 " 50					○	34
7	" 70 " 20 " 10					○	38
8	P-1 30 T-6 40 C-6 30					○	35
9	P-3 40 T-4 30 C-7 30					○	44
10	P-4 40 T-2 30 C-8 30					○	56
11	P-3 30 " 40 C-6 30					○	43
12	" 50 " 20 " 30					○	44
13	" 60 " 30 " 10					○	45
14	P-2 40 T-1 30 C-3 15 C-5 15					○	45
15	P-1 20 T-5 30 C-5 30					○	44
16	P-3 40 " 30 " 25 D-1 5					○	43
17	" 40 " 30 " 25 D-2 5					○	41
18	" 40 " 30 " 25 D-3 5					○	39
1	P-5 50 T-1 20				D-1 30	×	未規定
2	P-4 40 T-5 30				D-2 30	×	"
3	P-3 30 T-6 40				D-3 30	×	"
4	P-2 50 T-3 20				D-1 30	×	"
5	P-1 30 T-4 30				D-2 40	×	"
6	P-3 20 T-1 50				D-1 30	×	"
7	" 70 " 20				D-2 10	×	"
8	" 60 T-2 30				D-2 10	×	"

表 8

薬 効 成 分	座 基 基 剤 組 成 物	製 剤 時 7 0 °C	保 存 温 度			
			5 °C	2 0 °C	3 0 °C	5 °C、40°C のくり返し
インドメタシン	実施例 5 品	均一透明	○	○	○	○
	実施例 1 4 品	"	○	○	○	○
	P-8.75%とP-4.25% の混合物	"	×	×	×	×
	T-5	ほぼ均一分散	○	○	×	××
エルゴステロール	実施例 1 5 品	均一透明	○	○	○	○
	実施例 1 6 品	"	○	○	○	○
	P-8.75%とP-4.25% の混合物	ほぼ均一透明	×	×	○	○
	T-5.60%とT-6.40% の混合物	ほぼ均一分散	○	○	×	××

特 許 出 願 人 日 本 油 脂 株 式 会 社

Best Available Copy

AN 1982-89082E [42] WPIDS

TI Suppository base compsn. - comprising specified polyethylene glycol, fatty acid tri glyceride and polyoxyalkylene cpd..

DC A96 B04 B05 B07

PA (NIOF) NIPPON OILS & FATS CO LTD

CYC 1

PI JP 57146720 A 19820910 (198242) * 5

JP 63066283 B 19881220 (198903)

ADT JP 57146720 A JP 1981-32562 19810309

PRAI JP 1981-32562 19810309

IC A61K009-02; A61K047-00

AB JP 57146720 A UPAB: 19930915

Suppository base compsns. comprise 5-95 wt. % of polyethylene glycol having an average mol. wt. of 200-20,000, 2-80 wt. % of a fatty acid triglyceride having 6-22C, and 3-80 wt. % of a cpd. of formula $A((C_nH_{2n}O)aH)_m$ (I) which may be partially or wholly esterified. (A is residue of cpds. having 1-8 active H; a is 5-200; n is 2-4; m is 1-8) Applications of polyethylene glycol and triglycerides as suppository bases are limited to active ingredients of high polarity and those of low polarity, respectively, and polyethylene glycol and triglycerides do not have compatibility to each other. (I) or its esterified prod. has higher power of dissolving or dispersing active ingredients than polyethylene glycol or triglyceride. (I) has a capability of mixing polyethylene glycol and triglyceride at an optional proportion, so that the compsn. is applicable to both high polarity and low polarity active ingredients. The cpd. (I) has a m. pt. of 10-70 deg. C so that the melting pt. of the compsn. is adjusted as desired to 30-60 deg. C. Compsn. has good mouldability and stability.

FS CPI

FA AB

MC CPI: A05-H03; A10-E01; A12-V01; B04-C03C; B10-G02; B12-M08